



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **A eficácia e segurança do idarucizumab na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano**

Catarina de Mendonça Machado Afonso Caetano



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Medicina II

### **A eficácia e segurança do idarucizumab na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano**

Catarina de Mendonça Machado Afonso Caetano

**Orientado por:**

Dr. João Madeira Lopes

---

**MAIO'2017**

## Resumo

O dabigatrano etexilato pertence à classe dos novos anticoagulantes orais, que segundo as mais recentes diretrizes deverão ser a opção de primeira linha para a prevenção primária do acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilhação auricular que necessitam de anticoagulação oral e são elegíveis para o uso destes.

Como qualquer anticoagulante, o dabigatrano comporta um risco aumentado de hemorragia. Medidas de suporte convencionais (tais como compressão mecânica, hemostase cirúrgica, reposição de fluidos), bem como a suspensão do fármaco estão indicadas na hemorragia *minor*, enquanto a administração de carvão ativado e a realização de hemodiálise podem ser implementadas na hemorragia moderada a grave.

Em 2015 surgiu o idarucizumab, o antídoto do dabigatrano, que está indicado na hemorragia com potencial risco de vida ou quando são necessárias intervenções cirúrgicas urgentes / emergentes em pacientes sob tratamento com dabigatrano.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança do idarucizumab na reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano.

Conclui-se nesta revisão que o idarucizumab em doses iguais ou superiores a dois gramas é eficaz na reversão da anticoagulação induzida pelo dabigatrano, atuando de uma forma imediata, completa e mantida em pacientes com hemorragia grave ou naqueles que necessitam de uma cirurgia urgente.

O idarucizumab foi ainda considerado seguro em indivíduos saudáveis, com insuficiência renal ligeira a moderada e com hemorragia grave.

## Palavras-chave:

Reversão da anticoagulação, antídotos dos novos anticoagulantes orais, dabigatrano etexilato, idarucizumab, eficácia e segurança do idarucizumab

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML

## *Abstract*

Dabigatran etexilate is one of the new oral anticoagulants, which is the first-line drug class for the primary prevention of stroke in atrial fibrillation patients who need oral anticoagulation and are eligible for use of these, according to the latest guidelines.

As with any anticoagulant, dabigatran has an increased risk of bleeding.

Conventional support measures (such as mechanical compression, surgical hemostasis and fluid replacement) as well as drug suspension are indicated in mild bleeding, while activated charcoal administration and hemodialysis can be used in moderate to severe bleeding.

In 2015 appeared idarucizumab, the antidote for dabigatran, that is indicated for life-threatening bleeding or when urgent/emergent surgical interventions are necessary, in patients being treated with dabigatran.

This is a systematic review about the safety and efficacy of idarucizumab as a reversal agent of dabigatran.

It is concluded in this review that idarucizumab is effective at complete, immediate and sustained reversal of the dabigatran anticoagulant effects if we used doses of two grams or higher.

Idarucizumab was also considered safe in healthy individuals and in patients with compromised renal function or severe bleeding.

**Key-words:** anticoagulation reversal, antidotes of the new oral anticoagulants, dabigatran etexilate, idarucizumab, efficacy and safety of idarucizumab

## Índice

Agradecimentos .....	4
Introdução .....	5
Idarucizumab .....	7
Desenvolvimento do fármaco.....	7
Mecanismo de ação .....	7
Propriedades farmacocinéticas .....	7
Efeito farmacodinâmico .....	8
Indicações terapêuticas.....	8
Ensaio clínico em humanos sobre a eficácia e segurança do idarucizumab.....	10
Estudos de fase I .....	10
Estudo de fase III .....	18
Conclusão .....	22
Bibliografia.....	24

## Agradecimentos

Agradeço à minha família pelo apoio incondicional e suporte diários.

Ao Carlos, por todo o amor e dedicação.

Agradeço ao meu orientador, Dr. João Lopes, pela sua mestria, total disponibilidade e pelo grande apoio prestado, que foi fundamental na elaboração deste trabalho.

Aos meus amigos, por estarem sempre lá.

À farmacêutica Boehringer Ingelheim por ter fornecido artigos que foram fundamentais na elaboração deste trabalho.

A todos, o meu sincero obrigado!

## Introdução

Recentemente foram introduzidos na prática clínica os novos anticoagulantes orais (NOAC), que visam intervir sobre o centro ativo de fatores da coagulação específicos, inibindo a sua atividade enzimática, colmatando numerosas limitações dos antagonistas da vitamina K, como a imprevisibilidade do efeito anticoagulante, a variabilidade genética no seu metabolismo, as múltiplas interações com outros fármacos e alimentos, a janela terapêutica estreita e a consequente necessidade de monitorização regular, bem como um risco significativo de complicações hemorrágicas, incluindo hemorragias intracranianas.<sup>1,2</sup>

Os alvos principais dos NOAC são o fator X ativado (Xa) e a trombina.<sup>2</sup> O dabigatrano etexilato é um inibidor direto da trombina que está aprovado pela *European Medicines Agency*<sup>3</sup>, um pró-fármaco de baixo peso molecular sem atividade farmacológica, sendo que após a administração oral é convertido na sua forma ativa dabigatrano.

As diretrizes da *European Society of Cardiology* de 2016 recomendam um NOAC como a opção de primeira linha para a prevenção primária de acidente vascular cerebral em pacientes com fibrilhação auricular com um score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub> – VASc (ver anexo abaixo) igual ou superior a dois se do género masculino ou a três se do género feminino, em detrimento de um antagonista da vitamina K, se o paciente for elegível para o uso destes, sendo critérios de exclusão a existência de uma válvula cardíaca mecânica ou uma estenose mitral moderada a grave.<sup>4</sup> Assim, o dabigatrano está indicado em adultos, na prevenção de acidente vascular cerebral em doentes com fibrilhação auricular não valvular e com indicação para anticoagulação, no tratamento da trombose venosa profunda e embolia pulmonar, na prevenção da recorrência destes fenómenos tromboembólicos e como profilaxia destes eventos após artroplastia eletiva da anca ou do joelho em adultos.<sup>3</sup>

Como qualquer anticoagulante, o dabigatrano comporta um risco aumentado de hemorragia. Medidas de suporte convencionais (tais como compressão mecânica, hemostase cirúrgica, reposição de fluidos), bem como a suspensão do fármaco estão indicadas na hemorragia *minor*, enquanto a redução da absorção do fármaco com carvão ativado (só eficaz até duas a três horas após a administração), remoção do fármaco da circulação sanguínea por hemodiálise ou o aumento da excreção por via renal com fluidoterapia<sup>5</sup> podem ser úteis na hemorragia moderada a grave.<sup>4</sup>

Na hemorragia com potencial risco de vida tem sido descrito o uso do PCC (*Prothrombin Complex Concentrate*) e do aPCC (*Activated Prothrombin Complex Concentrate*)<sup>6</sup> ou do fator VII ativado recombinante e, mais recentemente, o uso do idarucizumab.

O idarucizumab é um fragmento humanizado de um anticorpo monoclonal que se liga com elevada afinidade ao dabigatrano, revertendo rapidamente o seu efeito anticoagulante quando administrado por via intravenosa.

Este trabalho corresponde a um artigo de revisão da bibliografia acerca da eficácia e segurança do idarucizumab na reversão dos efeitos anticoagulantes do dabigatrano.

Para tal, foram selecionados os artigos de ensaios clínicos em humanos (saúdáveis e doentes), obtidos no motor de busca *Pubmed* pesquisando “reversão do dabigatrano pelo idarucizumab” e “eficácia do idarucizumab”. Um dos artigos foi encontrado mediante citações bibliográficas de um dos referidos acima. As revisões sobre este tema foram excluídas da análise.

No total, foram selecionados quatro artigos originais de estudos clínicos sobre o tema.

**Table 1 | Clinical risk factors for stroke, transient ischaemic attack, and systemic embolism in the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc risk factor	Points
<b>Congestive heart failure</b> Signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left-ventricular ejection fraction	+1
<b>Hypertension</b> Resting blood pressure >140/90 mmHg on at least two occasions or current antihypertensive treatment	+1
<b>Age 75 years or older</b>	+2
<b>Diabetes mellitus</b> Fasting glucose >125 mg/dL (7 mmol/L) or treatment with oral hypoglycaemic agent and/or insulin	+1
<b>Previous stroke, transient Ischaemic attack, or thromboembolism</b>	+2
<b>Vascular disease</b> Previous myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque	+1
<b>Age 65–74 years</b>	+1
<b>Sex category (female)</b>	+1

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc = Congestive Heart failure, hypertension, Age ≥75 (doubled), Diabetes, Stroke (doubled), Vascular disease, Age 65–74, and Sex (female).

Tabela 1 - *Score* de avaliação do risco tromboembólico CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>4</sup>



## Idarucizumab

### Desenvolvimento do fármaco

Para a criação do idarucizumab (Praxbind <sup>TM</sup>), a primeira etapa foi obter o anticorpo monoclonal contra o dabigatrano, em ratinhos imunizados com haptenos derivados do fármaco, conjugados com a proteína transportadora; de seguida os anticorpos monoclonais que apresentavam maior afinidade para o dabigatrano etexilato foram selecionados e o fragmento de ligação ao antígeno (FAB - *antigen-binding fragment*) foi isolado. Foi depois obtido um FAB quimérico e, por último, o FAB já humanizado foi expresso numa linha celular de mamífero com o uso da tecnologia de ADN (ácido desoxirribonucleico) recombinante.<sup>7</sup>

O idarucizumab foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América em Outubro de 2015 e pela *European Medicines Agency*<sup>8</sup> em Novembro do mesmo ano para uso em pacientes que necessitam de reversão urgente do efeito anticoagulante do dabigatrano.

### Mecanismo de ação

O idarucizumab liga-se numa proporção de 1:1 à pequena molécula do dabigatrano e aos seus metabolitos glucoronidos ativos com alta afinidade (cerca de 350 vezes maior afinidade do que à trombina), impedindo assim a inibição da trombina. Esta forte ligação explica a quase irreversibilidade da inibição.

Pelo facto de haver muitas semelhanças estruturais da ligação entre o dabigatrano à trombina com a que este tem com o fragmento de anticorpo, foi colocada a possibilidade de que o idarucizumab pudesse mimetizar alguns dos efeitos da trombina. Esta hipótese foi excluída *in vitro* e *in vivo*, sendo que o idarucizumab não atenuou nem promoveu a formação de trombina, sugerindo que o fármaco não tem atividade pró-trombótica.<sup>9,10</sup>

### Propriedades farmacocinéticas

A interação entre o idarucizumab e o dabigatrano é uma ligação de alta afinidade que é caracterizada por uma velocidade de ligação rápida e quebra da ligação extremamente lenta, pelo que o complexo idarucizumab-dabigatrano é estável e a dissociação é mínima.

Em voluntários saudáveis, as concentrações plasmáticas máximas de idarucizumab são alcançadas no final de uma infusão de 5 minutos, o que assegura a disponibilidade imediata deste no plasma, para a ligação ao dabigatrano.<sup>10</sup>

Tal como a maioria das proteínas de peso molecular inferior a 50 mil Dalton, o idarucizumab é eliminado principalmente por via renal<sup>10</sup> e, como tal, a sua depuração é diminuída em pacientes com insuficiência renal, resultando em concentrações plasmáticas aumentadas.

O idarucizumab reverte o efeito anticoagulante do dabigatrano numa relação dose-dependente.<sup>11</sup>

#### Efeito farmacodinâmico

A reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano pode ser avaliada através da monitorização dos seus efeitos anticoagulantes ou através da medição das suas concentrações plasmáticas, antes e após a administração de idarucizumab.

Tanto o tempo de coagulação ecarina (ECT) como o tempo de trombina diluída (dTT) mostraram ser parâmetros bastante fiáveis para avaliar a coagulação em pacientes a cumprir terapêutica com dabigatrano.<sup>12,13</sup> No entanto, a sua disponibilidade tem sido limitada e podem ser difíceis de interpretar sem experiência prévia.<sup>14</sup> O aPTT (tempo de tromboplastina parcial ativada) e o TT (tempo de trombina), que estão disponíveis na maioria dos laboratórios hospitalares, são por vezes utilizados como uma alternativa de avaliação qualitativa dos níveis de dabigatrano. No entanto, os resultados são variáveis e podem não indicar claramente a extensão desse efeito, tendo uma capacidade limitada para quantificar o nível de dabigatrano presente.<sup>14</sup>

#### Indicações terapêuticas

O idarucizumab é um agente de reversão específico para o dabigatrano e está indicado perante hemorragias com potencial risco de vida ou quando são necessárias intervenções cirúrgicas urgentes / emergentes, em que é fundamental a reversão rápida dos efeitos anticoagulantes do dabigatrano, em doentes adultos sob tratamento com este fármaco.<sup>15</sup>

Em pacientes com hemorragia grave, uma concentração de fármaco superior a 50 ng/mL é provavelmente suficientemente elevada para justificar a administração de antídoto, enquanto que nos pacientes que necessitam de uma intervenção cirúrgica urgente/emergente associada a um elevado risco de hemorragia e que estão sob o efeito

anticoagulante do DOAC a administração de antídoto deve ser considerada se a concentração deste excede os 30 ng/mL. <sup>16</sup>

As mais recentes diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia defendem a utilização do idarucizumab na hemorragia com potencial risco de vida. <sup>4</sup>

## Ensaio clínico em humanos sobre a eficácia e segurança do idarucizumab

### Estudos de fase I

O primeiro estudo em humanos com o idarucizumab foi em 2015, tendo sido um ensaio clínico randomizado, de fase I com dupla ocultação, controlado com placebo, em voluntários saudáveis do género masculino com IMC entre 18.5 e 29.9 kg/m<sup>2</sup> que visava determinar a segurança, tolerância e eficácia do idarucizumab na reversão do efeito anticoagulante do dabigatran.

Este estudo consistiu em duas fases: uma primeira, em que se pretendia avaliar o efeito da dose crescente de idarucizumab isolado e uma segunda que visava definir a dose ideal de idarucizumab em voluntários pré-tratados com dabigatran.

Na primeira fase eram administrados entre 20 mg e 8 g de idarucizumab numa infusão intravenosa de 1 hora em 10 grupos sequenciais de dose ou 1, 2 ou 4 g de idarucizumab numa infusão de 5 minutos a voluntários saudáveis do género masculino com idades entre 18 e 45 anos. Os indivíduos de cada grupo de dose foram randomizados 3:1 a idarucizumab ou placebo, sendo que num total de 110 doentes aleatorizados, o idarucizumab foi administrado a 83.<sup>10</sup>

Constatou-se que o pico de concentração plasmática e a exposição total ao idarucizumab aumentou proporcionalmente com a dose de fármaco administrada.

As concentrações plasmáticas máximas foram alcançadas perto do final da infusão, seguido de um declínio rápido, com uma semi-vida inicial do idarucizumab de cerca de 45 minutos.

Comprovou-se nesta fase inicial do estudo que o idarucizumab tem um perfil farmacocinético com um pico de exposição e uma eliminação rápidas.

O idarucizumab (na ausência de dabigatran) não teve efeito sobre os parâmetros de coagulação ou sobre o potencial de trombina endógena.

Apenas cinco dos 110 doentes tiveram efeitos adversos considerados provocados pelo fármaco e foram de intensidade ligeira na sua maioria: no grupo a quem foi administrado placebo foi relatada por um doente dor nas extremidades e noutro dor torácica e abdominal. No grupo do idarucizumab 2 g, dois doentes apresentaram cefaleias e um deles simultaneamente referiu eritema no local da infusão e no grupo do idarucizumab 8 g um doente referiu enxaqueca (o único sintoma considerado de intensidade moderada).

Não houve diferença clinicamente relevante na incidência de efeitos adversos no grupo a quem foi administrado idarucizumab face ao grupo em que se administrou placebo, não foi encontrada uma relação dose-dependente e nenhum efeito adverso levou à descontinuação do fármaco.

Constatou-se assim neste estudo que o idarucizumab nas doses utilizadas no estudo foi bem tolerado em homens saudáveis, sem preocupações de segurança clinicamente relevantes.<sup>10</sup>

O RE-LY foi um estudo randomizado criado para comparar a incidência de acidente vascular cerebral e embolia sistémica, administrando 110 ou 150 mg de dabigatrano (ambos duas vezes por dia) ou varfarina, em pacientes com fibrilhação auricular com elevado risco de tromboembolismo.<sup>17</sup> Foi com base neste estudo que se calculou que uma proporção equimolar de idarucizumab para a carga corporal total em pacientes a receber 150 mg de dabigatrano duas vezes por dia, seria atingida com uma dose de 2 g de idarucizumab. Assim, as doses mais elevadas de idarucizumab utilizadas (4 g ao longo de 5 min e 8 g numa infusão de uma hora) correspondem, portanto, a 200 e 400% da dose prevista de idarucizumab que neutralizaria completamente o pico médio de dabigatrano.<sup>10</sup>

No entanto, um excesso de idarucizumab em relação ao dabigatrano parece ser útil, pois as concentrações plasmáticas mínimas de dabigatrano no estudo RE-LY variaram numa razão superior a cinco, concentrações superiores à média podem requerer doses mais elevadas de idarucizumab para a reversão total, além de que pacientes com hemorragia também podem apresentar concentrações mais elevadas do que pacientes sem hemorragia major. Tendo em conta estes aspetos, a dose de 5 g parece ser tanto eficaz como segura em homens saudáveis.<sup>10</sup>

Na segunda parte do estudo, foram administrados 220 mg de dabigatrano etexilato a todos os participantes duas vezes por dia durante três dias. No quarto dia foi-lhes administrada uma dose final de 220 mg. Após 1h 55 min de receber esta última dose (na altura expectável do pico de concentração de dabigatrano) foi administrado idarucizumab ou placebo.<sup>11</sup>

Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos, para receberem placebo ou uma dose de 1, 2 ou 4 g de fármaco, como uma infusão intravenosa de 5 min de 50 mg/mL ou uma dose de 5 g mais 2,5 g administrados em duas infusões de 5 min de 50 mg/mL com uma hora de intervalo.

A reversão pelo idarucizumab do efeito anticoagulante do dabigatrano foi avaliada através da medição do dTT, ECT, TT, aPTT, tempo de coagulação ativada (ACT) e potencial de trombina endógena (ETP).

O dTT e o ECT foram considerados os parâmetros mais adequados para avaliar a anticoagulação induzida por dabigatrano e a reversão com idarucizumab, pela baixa variabilidade dos valores basais e correlação com a concentração de dabigatrano livre.

Foram definidos os limites superiores normais (LSN) para este estudo específico, para cada parâmetro de coagulação, com base no seu valor médio mais duas vezes o desvio-padrão (SD). Estes foram valores independentes, obtidos a partir de cada um dos voluntários, em dois dias separados antes do tratamento.

Além disso, foram usadas as amostras da linha de base dos 16 voluntários dos dois grupos de dose mais elevada (idarucizumab 4 e 8 g) da primeira parte do estudo acima referida. Considerou-se que houve reversão completa do efeito do dabigatrano quando o tempo de coagulação médio retomou para valores abaixo do LSN, reversão imediata quando tal sucedesse imediatamente após uma infusão de idarucizumab e reversão sustentada quando o tempo de coagulação se mantivesse abaixo do limite superior do normal durante pelo menos 72 horas.

Após a infusão de idarucizumab, houve uma reversão completa e imediata do aumento do dTT induzido pelo dabigatrano, que foi relatada para todos os grupos de dose de idarucizumab. A reversão foi sustentada com a dose de 2, 4 e 5 g e no grupo dos 5 mais 2,5 g; no entanto, nos participantes que receberam a dose de 1 g de idarucizumab, o dTT começou a aumentar após o fim da infusão e tornou-se mais elevado que o LSN entre uma e doze horas após a infusão.

A administração de todas as doses de idarucizumab reverteu imediatamente o aumento induzido pelo dabigatrano do ECT, aPTT e TT, tendo-os reduzido ao seu valor das linhas de base. A reversão não foi mantida durante 72 horas para qualquer um dos parâmetros quando utilizada a dose de 1 grama de idarucizumab (TT, ECT, aPTT e dTT).

A atividade anticoagulante do dabigatrano é totalmente inibida com doses de idarucizumab iguais ou superiores a 2 g e os valores da produção de trombina retomam os valores basais, medidos antes da ingestão de dabigatrano, sem exceder esses valores e, como tal, neste estudo comprovou-se ainda que o idarucizumab não parece possuir propriedades pró-trombóticas, quando se atinge uma neutralização completa da atividade do dabigatrano.

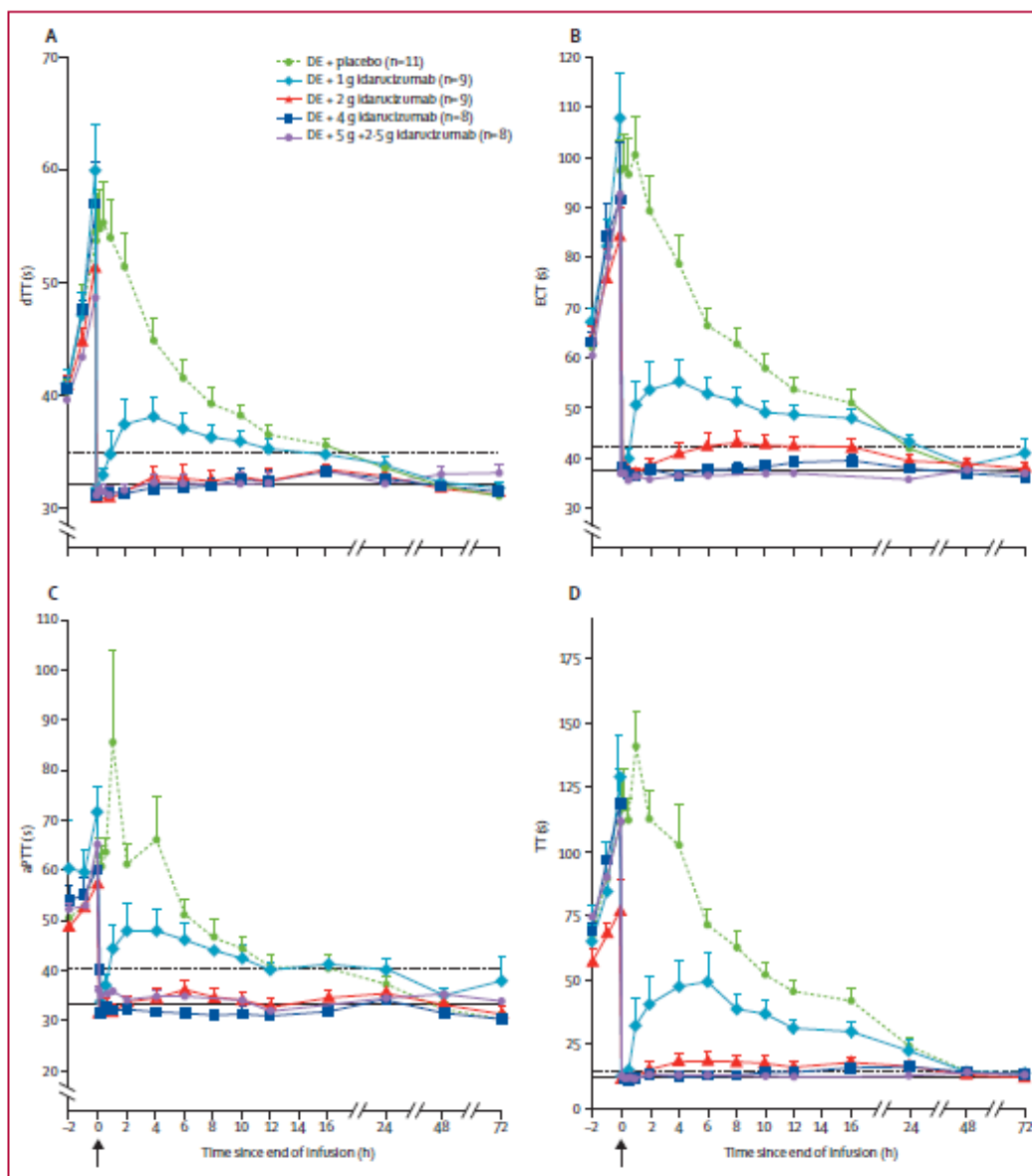


Gráfico 1 - Valores do dTT, ECT, aPTT e TT nas 72 horas após a infusão <sup>11</sup>

Pelo menos um evento adverso foi reportado em 31 (66%) dos 47 participantes. Os efeitos adversos destes pacientes foram considerados causados pelo fármaco administrado, por parte do investigador, em apenas sete dos participantes.

Em quatro destes sete participantes, os efeitos adversos foram reportados durante a administração do dabigatrano: um paciente teve epistáxis que durou dois minutos e três pacientes sofreram hematúria. Os efeitos adversos relatados nos grupos tratados com idarucizumab foram: eritema no local da perfusão e afrontamentos no grupo do dabigatrano mais idarucizumab 1 g (apenas 1 caso) e no grupo do dabigatrano mais idarucizumab 5 mais 2.5 g foi relatada epistáxis (também um caso). Num dos grupos que recebeu placebo (e não idarucizumab) foi reportado um hematoma no local da perfusão.

Não foi observada nenhuma relação com a dose do fármaco, não ocorreram efeitos adversos graves e nenhum levou à descontinuação do tratamento.



Um estudo randomizado duplo-cego, cruzado de Fase Ib, publicado em Junho de 2016, visou avaliar a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do idarucizumab em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal ligeira a moderada.<sup>18</sup>

Foram estudados 46 pacientes no total, de ambos os géneros (12 com idades entre 45 e 64 anos; 16 entre os 65 e os 80 anos; 12 com insuficiência renal ligeira (*clearance* renal entre 60 e 90 ml/min) e idades entre os 45 e os 80 anos e finalmente 6 com insuficiência renal moderada (*clearance* renal entre 30 e 60 ml/min, da mesma faixa etária).

O efeito anticoagulante do dabigatrano e a reversão deste pelo idarucizumab foram avaliados através da determinação do dTT, ECT, aPTT e TT.

No primeiro período de tratamento, todos os participantes foram tratados com dabigatrano na dose de 150 ou 220 mg nos primeiros três dias e receberam no quarto dia uma única dose via oral, tendo sido, em seguida, aleatoriamente randomizados para receberem idarucizumab ou placebo. O período de tratamento foi de 8 dias (estendido para 10 dias no grupo da insuficiência renal ligeira e moderada).

Seguidamente, após um período de *washout* de pelo menos 6 dias do primeiro grupo, realizou-se o segundo período de tratamento, no qual foi administrado o tratamento oposto ao pré-especificado no *design* do estudo da primeira parte.

O idarucizumab foi administrado nas doses de 1, 2,5, 5 g ou 2 x 2,5 g com 1 hora de intervalo, como indicado na figura abaixo.

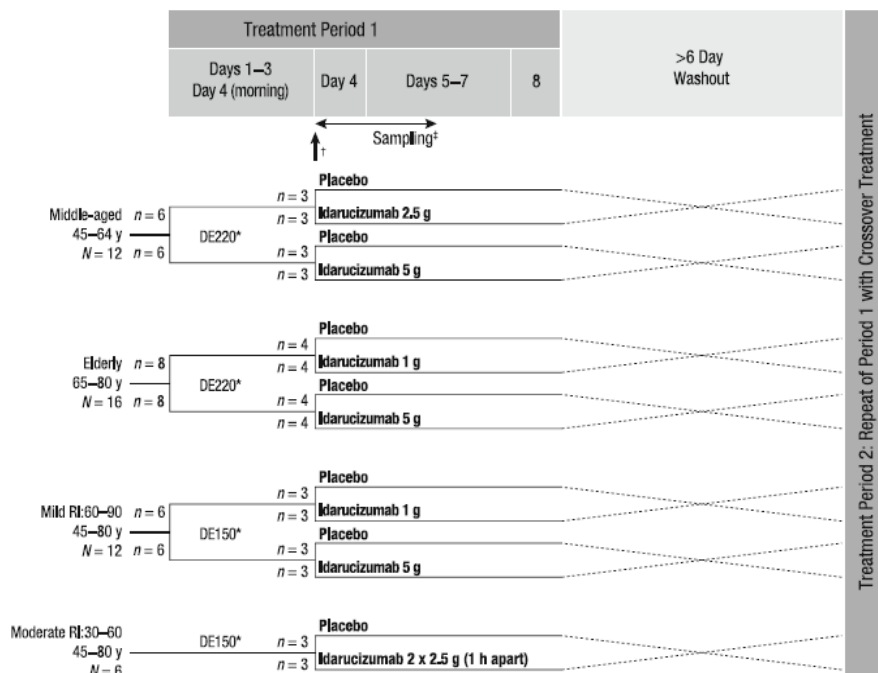


Figura 1- *Design* do estudo<sup>18</sup>

Os resultados mostraram que todas as doses de idarucizumab reverteram de forma imediata e completa os efeitos do dabigatrano nos parâmetros de coagulação estudados, quer em homens quer em mulheres, de idades entre os 45 e os 80 anos e com *clearance* renal superior a 30 ml/min.

A reversão da anticoagulação foi dose – dependente, sendo que a dose de 1 g conduziu a um retorno parcial da anticoagulação. Já com doses iguais ou superiores a 2.5 g de idarucizumab, a reversão foi mantida durante todo o período observacional, durante pelo menos 24 horas.

Tantos os idosos como os indivíduos de meia-idade demonstraram uma reversão completa e sustentada da anticoagulação induzida por dabigatrano, com a dose de 5 g de idarucizumab, não tendo sido observado nenhum impacto do aumento da idade na farmacocinética do idarucizumab.

Similarmente, a reversão foi independente da função renal. Os doentes com insuficiência renal ligeira ou moderada demonstraram aumento da exposição (até 84%), diminuição da depuração e prolongamento (até 49%) da semi-vida inicial do idarucizumab em comparação com indivíduos de meia-idade saudáveis; apesar disso, nestes doentes o idarucizumab foi eliminado completamente, com menos de 7% da concentração máxima mensurável após 6 horas da administração.

No geral, 31 indivíduos (67%) relataram eventos adversos durante o estudo: 21 (46%) durante o pré-tratamento com dabigatrano, 14 (30%) após a administração de idarucizumab e 12 (26%) quando administrado placebo. Todos os efeitos adversos foram de intensidade ligeira. Não foram relatados efeitos adversos graves, nem levaram à interrupção do fármaco e nenhum destes correspondeu a reações alérgicas ou imunogénicas. Durante o período de tratamento e acompanhamento os efeitos adversos definidos pelo investigador como possivelmente relacionados com o fármaco estiveram presentes em diferentes grupos do tratamento. No grupo pré-tratado com dabigatrano dois doentes apresentaram epistaxis; no grupo dos doentes com insuficiência renal ligeira a quem foi administrado idarucizumab na dose de 5 g, um doente apresentou epistaxis e acolia e outro hematoma no local da infusão; no grupo do placebo um doente apresentou equimoses, outro uma reação relacionada com a infusão e outro gengivorragias e hematoma no local da injeção. A frequência de efeitos adversos não aumentou com o incremento da dose de idarucizumab, a idade ou o estágio da insuficiência renal. Concluindo, a idade, o género e a função renal não têm impacto sobre a reversão pelo

idarucizumab da anticoagulação induzida pelo dabigatrano e o idarucizumab foi considerado seguro e bem tolerado em todas as condições referidas.

### Estudo de fase III

Atualmente, a segurança e eficácia do idarucizumab estão a ser avaliadas num ensaio clínico de coorte prospetivo de fase III designado “*Reversal Effects of Idarucizumab on Active Dabigatran* (RE-VERSE AD)”, que foi iniciado em Maio de 2014 e que continua a decorrer, estando prevista a sua conclusão até Julho de 2017, com uma estimativa de inclusão de 500 pacientes.

A análise intercalar de 90 pacientes que receberam idarucizumab foi publicada em 2015.<sup>19</sup> O estudo incluiu dois grupos de adultos de 18 anos de idade ou mais, que tomavam dabigatrano, sendo que os pacientes do grupo A (n = 51) apresentavam hemorragia evidente e incontrollável ou com potencial risco de vida e cujo médico assistente recomendava um agente de reversão, enquanto que os pacientes que pertenciam ao grupo B (n = 39) necessitavam de uma intervenção cirúrgica de urgência ou outros procedimentos invasivos que não poderiam ser adiados durante pelo menos oito horas e para os quais era necessária uma hemostasia normal.

Estes critérios de inclusão foram escolhidos para representar a população em que o agente de reversão seria potencialmente mais útil e necessário.

Aos pacientes eleitos foram administrados 5 g de idarucizumab intravenoso (dose total) como duas infusões de 50 ml, cada bólus contendo 2,5 g de idarucizumab, com um intervalo entre doses não superior a quinze minutos.

A dose de 5 g de idarucizumab que foi usada neste estudo para reverter os efeitos do dabigatrano foi escolhida com base na gama de concentrações plasmáticas mais altas, medidas no ensaio RE – LY.<sup>17</sup>

A idade média dos pacientes era de 76.5 anos e a *clearance* de creatinina média era de 58 mL/minuto.

O *outcome* primário foi o máximo de reversão percentual do efeito anticoagulante do dabigatrano, tal como determinado em qualquer ponto a partir do final da primeira infusão de idarucizumab até 4 horas após a segunda infusão. Esta foi avaliada com base na medição do dTT ou do ECT. Nesta análise intercalar, o idarucizumab normalizou os valores destes parâmetros em 88 a 98% dos pacientes em minutos.

O tempo de trombina diluída foi normalizado em 98% dos pacientes do grupo A que puderam ser avaliados e em 93% dos do grupo B; o tempo de coagulação da ecarina foi normalizado em 89 e 88% dos pacientes avaliados, respetivamente (gráfico 2).

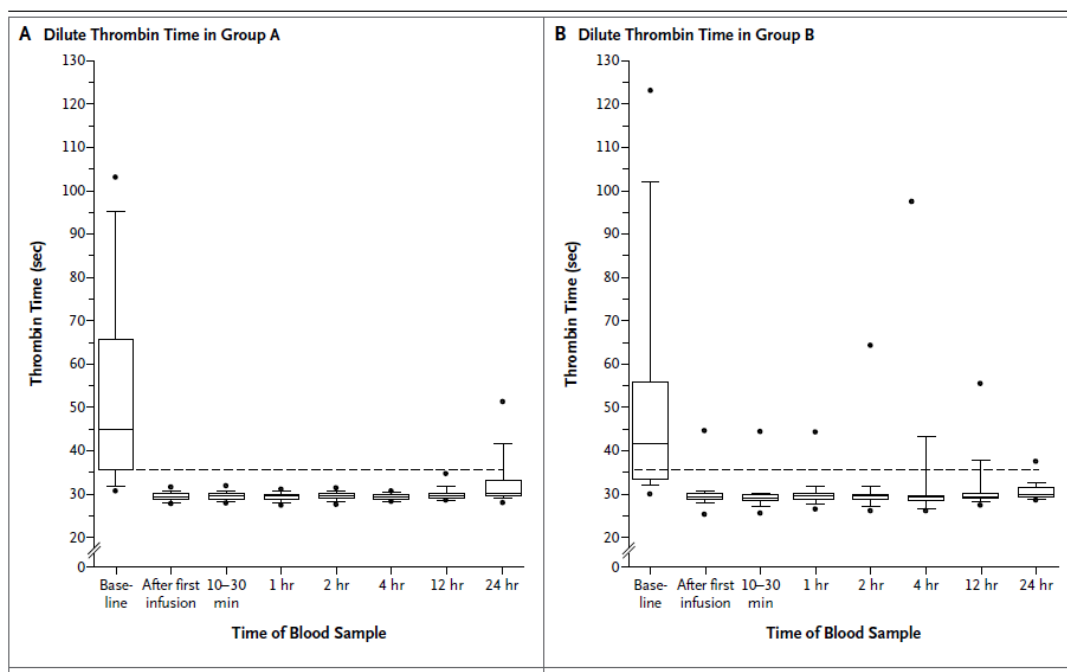


Gráfico 2 – Valores do dTT no grupo A e B nas 24 h após a infusão <sup>19</sup>

Ao fim de 12 e 24 horas, o dTT estava abaixo do limite superior do normal em 90% dos pacientes do grupo A e em 81% dos do grupo B e o ECT abaixo do limite superior em 72 e 54%, respectivamente, dos pacientes que puderam ser avaliados (ver gráfico 3).

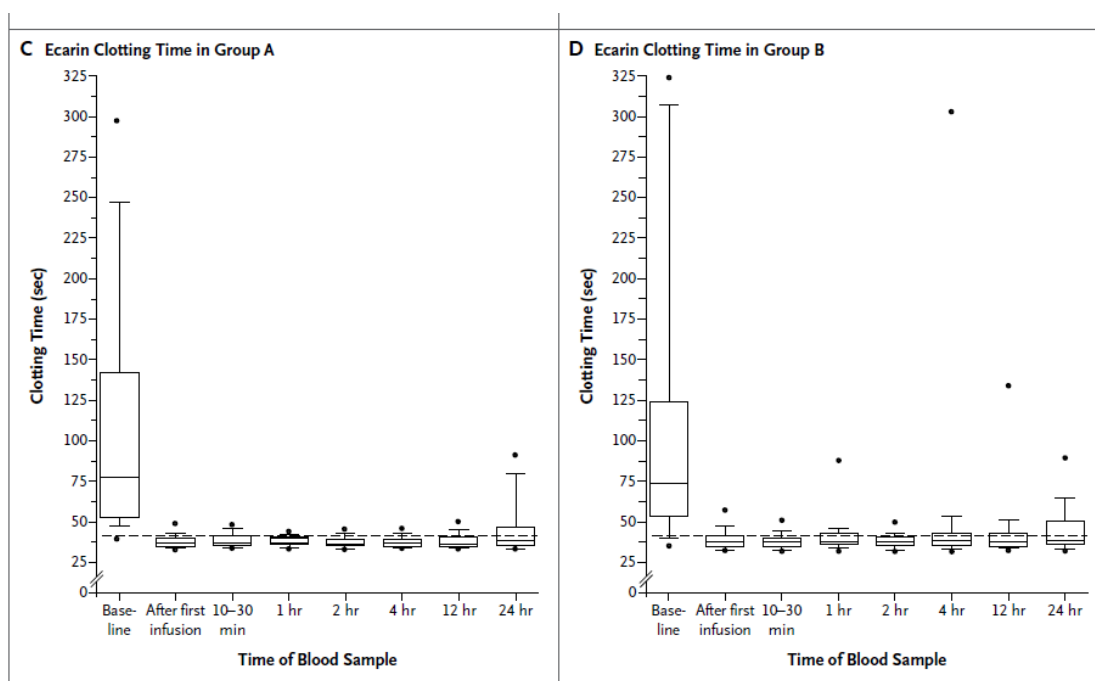


Gráfico 3 - Valores do ECT no grupo A e B após a infusão <sup>19</sup>

Foram observados resultados semelhantes no que diz respeito ao tempo de tromboplastina parcial ativada e ao tempo de trombina.

Imediatamente após a administração de idarucizumab, a concentração de dabigatrano livre foi reduzida para um nível igual ou próximo do limite inferior de quantificação em todos os pacientes, exceto num.

Um total de dezoito pacientes do grupo A teve hemorragia intracraniana, vinte apresentaram hemorragia gastrointestinal, nove tiveram hemorragia devido a traumatismo e onze tinham outras causas de hemorragia.

A mediana para a ocorrência de hemostasia foi difícil de avaliar em muitos pacientes do grupo A (13), nomeadamente naqueles com hemorragia intracraniana ou retroperitoneal, mas nos restantes pacientes foi quantificada em cerca de 11,4 horas (35 pacientes). Entre os 36 pacientes do grupo B que foram submetidos a um procedimento de emergência, a hemostasia intra-operatória relatada foi normal em 92% (33 pacientes).

Eventos trombóticos, classificados como precoces (menos de 72 horas após a administração do idarucizumab) ou tardios (mais de 72 horas após a administração) ocorreram em cinco pacientes e apenas um caso foi precoce, não estando nenhum destes pacientes sob terapia anti-trombótica quando os eventos ocorreram.

Ocorreram dezoito mortes, nove em cada grupo de estudo; dez mortes foram devidas a causas vasculares, incluindo cinco eventos hemorrágicos fatais. As mortes nas 96 horas após o tratamento pareceram estar relacionadas com o episódio inicial (como hemorragia intracraniana, falência multiorgânica, entre outros), enquanto as mortes mais tardias pareceram estar associadas a comorbilidades pré-existentes.

Para além dos doentes falecidos e dos que tiveram eventos trombóticos, os restantes eventos adversos graves durante a participação no estudo foram: hemorragia gastrointestinal (em dois pacientes), infeção da ferida pós-operatória, *delirium*, insuficiência ventricular direita e edema pulmonar (cada um num paciente). Alguns pacientes sofreram mais do que um evento.

Este estudo apresenta diversas qualidades, que incluem a grande amplitude dos critérios de inclusão, o *design* simples e a confirmação de que a normalização dos resultados dos testes de coagulação refletiam a reversão do efeito anticoagulante do dabigatrano por parte do idarucizumab, pela determinação das concentrações de dabigatrano livre. A sua principal limitação é a falta de um grupo de controlo, pois perante a inexistência de uma

alternativa comprovada para o idarucizumab, foi considerado anti-ético não administrar a alguns pacientes um tratamento ativo.

Em conclusão, o idarucizumab reverteu completamente e de forma rápida a atividade anticoagulante do dabigatrano em 88 a 98 % dos pacientes.

## Conclusão

O idarucizumab é um agente de reversão específico para o dabigatrano e a sua administração está indicada perante hemorragias com potencial risco de vida ou quando são necessárias intervenções cirúrgicas urgentes. É eficaz nessa ação, atuando de uma forma imediata e completa, sendo que uma reversão sustentada é conseguida quando são utilizadas doses iguais ou superiores a dois gramas.

O idarucizumab é considerado seguro, pois os efeitos adversos reportados com o seu uso foram na sua maioria ligeiros e em geral foram equivalentes às situações em que se utilizava placebo; não foram identificados até ao momento eventos imunogénicos com o uso do idarucizumab, o que é muito relevante dado tratar-se de um anticorpo monoclonal. Embora tenham ocorrido mortes durante o intervalo de análise do estudo de fase III, os investigadores atribuíram-nas à situação clínica subjacente dos doentes, sendo que neste caso a terapêutica provavelmente não alterou o seu prognóstico.

Existem limitações para a aferição da segurança e eficácia atual do idarucizumab: em primeira instância, o estudo RE-VERSE AD (o único estudo de fase III deste fármaco) ainda está a decorrer e os dados adicionais que posteriormente serão publicados podem afetar os resultados apresentados até ao momento, sendo que os dados da análise intercalar são relativos a um número relativamente baixo de pacientes e não existiu um grupo de controlo, por motivos éticos.

Importa também destacar o facto de que o idarucizumab em seres humanos foi até ao momento estudado durante um período relativamente curto e os efeitos a longo prazo da sua utilização ainda não são conhecidos, sendo importante futuramente realizarem-se estudos de investigação nesta área, o que facilitará a confiança dos profissionais de saúde para a sua utilização rotineira.

A introdução do idarucizumab deve ser acompanhada de uma evolução global para um mais rápido diagnóstico de situações de hemorragia em doentes sob terapêutica com anticoagulantes, melhoria da disponibilidade hospitalar de idarucizumab, bem como do acesso à monitorização dos parâmetros dTT e ECT, que são considerados os mais adequados para monitorizar os efeitos anticoagulantes do dabigatrano.

Destaca-se ainda a importância da difusão e implementação de protocolos estruturados de abordagem destes pacientes, cujo esquema de atuação implicará proceder a muitas outras medidas, tais como compressão mecânica, hemostasia cirúrgica, reposição de



fluidos e outras medidas gerais de apoio hemodinâmico antes de se constatar a necessidade de administração de idarucizumab.

## Bibliografia

1. Granger, C., & Armaganijan, L. Newer Oral Anticoagulants Should Be Used as First-line Agents to Prevent Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Risk Factors for Stroke or Thromboembolism. *Circulation*, (1), 159-164.
2. Patel, A., Goddeau Jr, R. P., & Henninger, N. (2016). Suppl-1, M4: Newer Oral Anticoagulants: Stroke Prevention and Pitfalls. *The open cardiovascular medicine journal*, 10, 94.
3. European Medicines Agency. Pradaxa (dabigatran). Product information. [http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human\\_med\\_000981.jsp](http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000829/human_med_000981.jsp). Consultado a 10 de Setembro de 2016
4. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. <https://academic.oup.com/ejcts/article/50/5/e1/2444542/2016-ESC-Guidelines-for-the-management-of-atrial>. Consultado a 09 de Outubro de 2016
5. Crowther, M., & Crowther, M. A. (2015). Antidotes for novel oral anticoagulants. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 35(8), 1736-1745.
6. Grottke, O., Aisenberg, J., Bernstein, R., Goldstein, P., Huisman, M. V., Jamieson, D. G., ... & del Zoppo, G. J. (2016). Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. *Critical Care*, 20 (1), 115.
7. Schiele, F., van Ryn, J., Newsome, C., Sepulveda, E., Park, J., Nar, H., & Litzemberger, T. (2013). A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood*, 121(18), 3554-3562.
8. European Medicines Agency. Praxbind (idarucizumab). Authorisation details. [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/human\\_med\\_001938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003986/human_med_001938.jsp&mid=WC0b01ac058001d124). Consultado a 04 de Outubro de 2016
9. Eikelboom, J. W., Quinlan, D. J., van Ryn, J., & Weitz, J. I. (2015). Idarucizumab. *Circulation*, 132(25), 2412-2422.
10. Glund, S., Moschetti, V., Norris, S., Stangier, J., Schmohl, M., van Ryn, J., ... & Reilly, P. (2015). A randomised study in healthy volunteers to investigate the safety,

- tolerability and pharmacokinetics of idarucizumab, a specific antidote to dabigatran. *Thrombosis and haemostasis*, 113(5), 943-951.
11. Glund, S., Stangier, J., Schmohl, M., Gansser, D., Norris, S., van Ryn, J., & Reilly, P. (2015). Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *The Lancet*, 386 (9994), 680-690.
  12. Avecilla, S. T., Ferrell, C., Chandler, W. L., & Reyes, M. (2012). Plasma-diluted thrombin time to measure dabigatran concentrations during dabigatran etexilate therapy. *American Journal of Clinical Pathology*, 137 (4), 572-574.
  13. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2007; 64: 292e303.
  14. Summers, R. L., & Sterling, S. A. (2016). Emergent bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. *Air medical journal*, 35 (3), 148-155.
  15. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO Praxbind [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/003986/WC500197465.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/003986/WC500197465.pdf). Consultado a 27 Setembro de 2016
  16. Levy, J. H., Ageno, W., Chan, N. C., Crowther, M., Verhamme, P., & Weitz, J. I. (2016). When and how to use antidotes for the reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*.
  17. Reilly, P. A., Lehr, T., Haertter, S., Connolly, S. J., Yusuf, S., Eikelboom, J. W., ... & RE-LY Investigators. (2014). The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(4), 321-328.
  18. Glund, S., Stangier, J., van Ryn, J., Schmohl, M., Moschetti, V., Haazen, W & Reilly, P. (2017). Effect of age and renal function on idarucizumab pharmacokinetics and idarucizumab-mediated reversal of dabigatran anticoagulant activity in a randomized, double-blind, crossover phase Ib study. *Clinical Pharmacokinetics*, 56 (1), 41-54.
  19. Pollack Jr, C. V., Reilly, P. A., Eikelboom, J., Glund, S., Verhamme, P., Bernstein, R. A., ... & Kreuzer, J. (2015). Idarucizumab for dabigatran reversal. *New England Journal of Medicine*, 373(6), 511-520.